

**ВЛИЯНИЕ ТЕТРАЗТИЛАММОНИЯ И ЕГО СОЧЕТАНИЯ  
С БЛОКАТОРОМ СИНТЕЗА КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ  
И ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ НА КОРОНАРНЫЙ  
КРОВОТОК И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА  
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА**

**Майорова С.С.<sup>1</sup>, Солодков А.П.<sup>2</sup>**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет».*

*УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова<sup>2</sup>», Беларусь*

Механизмы стресса интенсивно изучаются с середины 60-х годов и в наше время, актуальность и острота этой проблемы не только не снизилась, но и многократно возросла. Европейское кардиологическое общество относит стресс к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В патогенезе стрессорных повреждений мышцы сердца и коронарных сосудов важная роль принадлежит избыточному накоплению внутриклеточного кальция, активации перекисного окисления липидов [2,4], действию избытка катехоламинов [4,5], а также гиперпродукции монооксида азота [3,5]. В последнее десятилетие наблюдается огромный интерес к изучению калиевых каналов, что связано с открытием новых патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний.

Особый интерес представляют  $ВК_{Ca}$ -калиевые каналы, расположенные в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и участвующие в регуляции сосудистого тонуса. В исследованиях на животных было показано, что удаление гена, кодирующего  $\beta 1$ -субъединицу  $ВК_{Ca}$ -калиевых каналов, приводит к увеличению сосудистого тонуса и гипертонии [6,7]. Однако неизученным остается вопрос о роли индуцибельной и конституциональной NO-синтазы в постстрессорных нарушениях функциональной активности  $ВК_{Ca}$ -калиевых каналов.

Цель исследования: выяснить влияние тетраэтиламмония и его сочетания с блокатором синтеза конституциональной и индуцибельной NO-синтазы на

коронарный кровоток и сократительную функцию миокарда после перенесенного иммобилизационного стресса.

**Материал и методы исследования.** Объемную скорость коронарного потока (ОСКП) и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного сердца крыс – самок, перфузируемых в условиях постоянного давления, в полость левого желудочка которого вводили латексный баллончик постоянного объема. На первом этапе эксперимента сердце перфузировали раствором Кребса - Хензеляйта, содержащим, на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (ТЭА, 1 мМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция).

Для изучения роли конституциональной NO-синтазы в регуляции тонуса коронарных сосудов в перфузионный раствор добавляли ингибитор синтеза монооксида азота – метиловый эфир N-ω-нитро-L-аргинина (60 мкМ/л, Sigma USA). Роль индуцибельной NO-синтазы определяли добавлением в перфузионный раствор селективного блокатора S-метилизотиомочевины (10 мкМ/л, Sigma USA) Цифровой материал обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы "Statistica 6.0".

**Результаты и их обсуждение.** В изолированных сердцах крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензеляйта, содержащим тетраэтиламмоний, наблюдалось снижение объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст. в среднем на 23%. При этом увеличивался индекс ауторегуляции на 28%. После блокады тетраэтиламмонием  $ВК_{Ca}$ -кальевых каналов максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст., снизился в среднем на 25%.

При этих же уровнях перфузионного давления коронарный распирительный резерв достоверно не изменялся. Развиваемое внутрижелудочковое давление и количество перфузионной жидкости, приходящейся на единицу развиваемого давления (интенсивность перфузии) были такими же, как и в контроле.

Таким образом, можно заключить, что в контрольной группе животных действие тетраэтиламмония наблюдалось только в момент сокращения стенки гладкомышечных клеток сосудов сердца в ответ на повышение перфузионного давления, т.е. в области ауторегуляции.

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, тетраэтиламмония сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 100-120 мм рт.ст. на 10% (рис.1А) и увеличением индекса ауторегуляции в среднем на 35%. Однако, после воздействия тетраэтиламмония объемная скорость коронарного потока в изолированных сердцах крыс, перенесших иммобилизационный стресс, оставалась на 31% более высокой, а индекс ауторегуляции на 38% более низким, чем в контрольных сердцах, перфузируемых раствором содержащим тетраэтиламмоний.

Данный факт, очевидно, свидетельствует об ослаблении ответной реакции сосудов сердца на тетраэтиламмоний. В то же время максимальный гиперемический коронарный поток и коронарный расширительный резерв в сердцах крыс, перенесших стресс после действия тетраэтиламмония, не изменялись (в контроле максимальный гиперемический коронарный поток снижался на 25%). Коронарный расширительный резерв, развиваемое внутрижелудочковое давление и интенсивность перфузии миокарда оставались такими же, как и в сердцах животных, перенесших стресс и не обработанных тетраэтиламмонием.

**Блокада конституциональной NO-синтазы.** Введение в перфузионный раствор тетраэтиламмония в условиях блокады синтеза монооксида азота приводило к более значительному, чем в сердцах с интактной системой синтеза монооксида азота уменьшению объемной скорости коронарного потока при всех уровнях перфузионного давления и составляло в среднем 34% ( $p < 0,05$ ).

Индекс ауторегуляции увеличивался в среднем на 20%, максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. снижался на 26%-27% что не отличалось от контрольной группы животных с интактной системой синтеза монооксида азота. Развиваемое внутрижелудочковое давление, коронарный расширительный резерв и

интенсивность перфузии не изменялись. Следовательно, блокада синтеза монооксида азота L-NAME приводила к усилению активности  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов.

В группе животных, перенесших 6-часовую иммобилизацию, сочетанное воздействие L-NAME и тетраэтиламмония вызывало менее выраженное снижение объемной скорости коронарного потока, чем до стресса при перфузионном давлении от 100 до 120 мм рт.ст. и составляло в среднем 20%, (рис. 1Б, в контроле в условиях блокады синтеза монооксида азота 34%,  $p < 0,05$ ), индекс ауторегуляции увеличился от 40 до 60 мм рт.ст. в среднем на 32%. Максимальный гиперемический поток уменьшался в среднем на 12%.

Развиваемое внутрижелудочковое давление, коронарный расширительный резерв и интенсивность перфузии не изменялись. Таким образом, блокада синтеза монооксида азота L-NAME лишь ограничила постстрессорное изменение показателей коронарной ауторегуляции, частично предупредила, но не устранила постстрессорное снижение функциональной активности  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов. Однако активность данных каналов сохранялась все же более высокой, чем в сердцах крыс, подвергнутых влиянию стресса, с интактной системой синтеза монооксида азота. В связи с этим в дальнейшем изучали влияние индуцибельной NO-синтазы на постстрессорные нарушения коронарного потока и функциональную активность  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов.

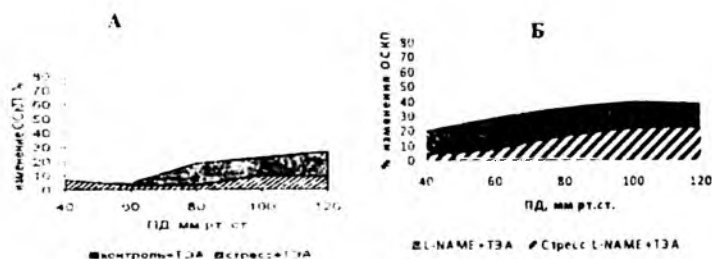


Рисунок 1 - Влияние стресса на процент изменения объемной скорости коронарного потока при разных уровнях перфузионного давления (А), в условиях блокады синтеза конституциональной NO-синтазы (Б). По оси абсцисс – перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат – объемная скорость коронарного потока в мл/мин. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой стресс–ТЭА.

**Блокада индуцибельной NO-синтазы.** После блокады индуцибельной NO-синтазы S-метилизотиомочевиной в контрольной группе животных объемная скорость коронарного потока, максимальный гиперемический коронарный поток, индекс ауторегуляции, коронарный расширительный резерв, развиваемое внутрижелудочковое давление и интенсивность перфузии не изменялись.

Процент уменьшения объемной скорости коронарного потока в этой группе животных после блокады  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов тетраэтиламмонием оставался таким же, как и в контроле. Максимальный гиперемический коронарный поток под влиянием блокады  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов изменялся в той же степени, как и в контрольной группе животных с интактной системой синтеза индуцибельной NO-синтазы. Развиваемое внутрижелудочковое давление не изменялось. Следовательно, блокада индуцибельной NO-синтазы не оказывала влияния на тонус коронарных сосудов и функциональную активность  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов в сердцах контрольных животных, свидетельствуя о том, что в контрольных сердцах этот фермент отсутствует.

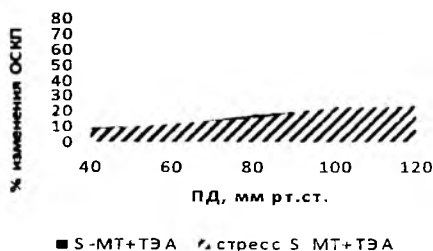


Рисунок 2 - Влияние стресса на изменения объемной скорости коронарного потока в условиях блокады синтеза индуцибельной NO-синтазы и  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов. По оси абсцисс — перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат — % изменения.

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой S-MT+TЭА

После введения в коронарное русло изолированных сердец животных после перенесенного иммобилизационного стресса, на фоне действия S-метилизотиомочевины, тетраэтиламмония, объемная скорость коронарного потока снижалась в среднем на 21% (рис.2).

При этом индекс ауторегуляции увеличивался на 22%, максимальный

гиперемический коронарный поток, как и в контроле, оставался сниженным в среднем на 17%, однако был достоверно выше, чем при стрессе. Развиваемое внутрижелудочковое давление и коронарный расширительный резерв, как и в контроле не изменялись.

**Заключение.** Таким образом, блокада индуцибельной NO-синтазы в группе животных, перенесших стресс, восстанавливала коронароконстрикторный эффект тетраэтиламмония до уровня контрольных показателей, а значит, полностью устраняла постстрессорные изменения функциональной активности  $\text{VKCa}$ -калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов сердца.

#### **Выводы.**

1. Стресс снижает тетраэтиламмонийзависимую функциональную активность  $\text{VKCa}$ -калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и изолированного кольца аорты.

2. Блокада синтеза монооксида азота L-NAME частично ограничивает постстрессорные нарушения тонуса сосудов сердца и функциональную активность  $\text{VKCa}$ -калиевых каналов.

3. Блокада синтеза индуцибельной NO-синтазы полностью устраняет нарушения тонуса сосудов сердца и функциональной активности  $\text{VKCa}$ -калиевых каналов, вызванные 6-часовым иммобилизационным стрессом.

#### **Литература:**

1. Антропова, О.Н. Профессиональный стресс и развитие стресс индуцированной гипертонии / О.Н. Антропова [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 6. – С.27–30.
2. Горбат, Т.В. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертензии / Т.В. Горбат, Т.А. Нечесова // Здоровоохранение. – 2007. – № 7. – С.36–38.
3. Зеньков, Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зеньков, Е.Б. Меньшикова, В.П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30–34.
4. Кривонос, А.П. Патофизиологические механизмы стрессорных реакций / А.П. Кривонос, В.С. Камышников // Вестник пенитенциарной медицины. – 2003. – №1(5). – 52–61.
5. Пшеничникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2002. — №1, 2, 3. – С. 38-45.
6. Calcium-Activated Potassium Channels and the Regulation of Vascular Tone / J. Ledoux [et al.] // Physiology. – 2006. – Vol. 21. – N. 1. – P. 69–78.

## **ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У САМОК-КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ТАУРИНОМ**

**Максимович Н.Е., Милош Т.С.**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь*

Среди инфекционных факторов, способствующих возникновению нарушений в системе «мать-плод», значительную роль играют грамотрицательные бактерии. Патогенные эффекты этих микроорганизмов во многом обусловлены входящим в их состав липополисахаридом (ЛПС) или эндотоксином.

Недостаточная эффективность проводимой терапии свидетельствует об отсутствии полных представлений о патогенезе возникающих в условиях бактериальной эндотоксинемии нарушений. В частности недостаточно внимания уделено изменениям эндотелия сосудов в период беременности в условиях эндотоксинемии. Не разработаны эффективные способы коррекции возникающих нарушений. Цель исследования – в эксперименте установить характер изменений вазоактивных свойств эндотелия сосудов и эффективность таурина в коррекции выявленных нарушений.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты выполнены на белых беременных крысах массой тела 200-240 г ( $n=342$ ). Крысам первой опытной группы на 11 сутки беременности осуществляли внутримышечное введение бактериального эндотоксина – ЛПС (*Lipopolysacharide Escherichia coli*, Scrotype O127:B8, «Sigma») в дозе 0,4 мг/кг. Беременные крысы второй опытной группы наряду с ЛПС получали таурин «Sigma» в те же сроки в дозе 70 мг/кг. Контрольную группу составили крысы, получавшие в аналогичные сроки 0,5 мл изотонического раствора NaCl

Состояние эндотелия сосудов оценивали по эндотелий-зависимой дилатации (ЭЗД) колец аорты на основании определения диаметра колец аорты ( $d$ ), предварительно спазмированных норадреналином (НА,  $10^{-6}$  моль) под влиянием ацетилхолина (АцХ,  $10^{-5}$  моль), и эндотелий-независимой дилатации (ЭНД) под влиянием глицеролтринитрата (ГТН,  $10^{-6}$  моль) [Chlopicki S., 1992].